

INSTITUT FÜR BIOMEDIZINISCHE TECHNOLOGIEN

LEHR- UND FORSCHUNGSGBIET

ZELL- UND MOLEKULARBIOLOGIE AN GRENZFLÄCHEN

UNIV.-PROF. DR. RER. NAT. WILLI JAHNEN-DECHENT

ANZAHL DER PLANSTELLEN FÜR WISSENSCHAFTLICHE MITARBEITER: 2

ANZAHL ALLER DRITTMITTELFINANZIERTEN MITARBEITER: 7, DAVON 6 WISS. MITARBEITER

1. FORSCHUNGSSCHWERPUNKTE

Erzeugung, Zucht und phänotypische Analyse von *knockout*-Mäusen (B. Denecke, S. Ensslen, J. Goldstein, S. Gräber, C. Schäfer, N. Tsuchida-Straeten)

Wir analysieren die biologische Funktion von Plasmaproteinen der Cystatin-Superfamilie, insbesondere der Fetuine durch Gen-*knockout* in Mäusen. Wir verfügen über Fetuin-A und Fetuin-B *knockout*-Mäuse auf definiertem genetischem Hintergrund. Einen weiteren Gen-*knockout* haben wir für ein verwandtes Protein, das Histidin-reiche Glykoprotein (HRG) hergestellt. Besonders wichtig erscheint uns die Rolle dieser Proteine im pathophysiologischen Zusammenspiel mit Komponenten des angeborenen Immunsystems, des generellen Gewebeumbaus (remodelling) sowie des Fettstoffwechsels. Daher erzeugen wir auch kombinierte *knockouts* mit Komponenten dieser Systeme, z.B. mit Apolipoprotein E.

Molekulare Mechanismen pathologischer Kalzifizierung (S. Brincker, S. Gräber, A. Heiss, M. Walloscheck, C. Schäfer, C. Szesny)

Im Rahmen des DFG-Schwerpunktprogramms 1117 "Prinzipien der Biomineralisation" untersuchen wir natürliche Inhibitoren der Kalzifizierung am Beispiel von α 2-HS-Glykoprotein/Fetuin-A. Ziel dieser Untersuchungen ist ein genaues Verständnis des molekularen Mechanismus, der spontanes Ausfällen unlöslicher Calciumphosphate in Gegenwart von Fetuin-A verhindert. Dabei kooperieren wir mit Kollegen des Schwerpunktprogramms und haben so Zugang zu apparativ aufwändigen Methoden beteiligter Forschungseinrichtungen, darunter Röntgen-/Neutronen Kleinwinkelstreuung, Synchrotronradiometrie und Rasterkraftmikroskopie. Zunehmend untersuchen wir Mechanismen der Entfernung von Ablagerungen aus der Zirkulation und aus Gewebe. Defekte in der Phagozytose und im zellulären *clearing* bzw. *scavenging* sind bei Ablagerungserkrankungen wie Atherosklerose, ektoper Kalzifizierung sowie Amyloidosen und Sklerosen beschrieben. Die gezielten Reaktivierung dieser Mechanismen birgt neue Therapieansätze in sich.

Genregulation der Fetuin-Genfamilie (J. Goldstein, N. Tsuchida-Straeten, R. Westenfeld, M. Wöltje)

Lösliche Proteine und Komponenten der Extrazellulärmatrix steuern die Aktivität, Verfügbarkeit und biologische Halbwertszeit von Zytokinen, Hormonen und Wachstumsfaktoren durch Komplexierung. Fetuin-A trägt Bindungsstellen für TGF und HGF. In Gen-*knockout*-Mäusen konnten wir die Modulation der TGF-beta-Wirkung während der Leberregeneration nach partieller Hepatektomie durch Fetuin-A demonstrieren. Umgekehrt weisen Untersuchungen mit Promotor-Reporterkonstrukten darauf hin, dass Zytokine die Expression von Fetuin-A regulieren. Nach Transfektion der Konstrukte in etablierte Zelllinien studieren wir den Aufbau der Promotoren sowie ihre Regulation durch externe Stimuli.

Zell- und molekularbiologische Methoden der Biomaterialtestung (A. Dreyer, H. Kogel, S. Neuss-Stein)

Bei der Entwicklung von Biomaterialien stellt sich neben den technischen Fragen nach Material- und Produktionsverfahren stets auch das Problem der Biokompatibilität. Nanoskalige Materialien, die für medizinische Anwendungen entwickelt werden (Nanomedizin) sind hinsichtlich ihrer Toxizität und Biokompatibilität kaum untersucht. Hier etablieren wir automatisierte zellbiologische und molekularbiologische Verfahren zur Testung von Edelmetall-Nanopartikeln, die von Kollegen der Fakultät 1 (AG Simon, Anorganische Chemie) bereit gestellt werden.

Differenzierungspotenzial von Stammzellen (B. Denecke, D. Drey Müller, S. Neuss-Stein, C. Szesny, B. Tschöke, M. Wöltje.)

Neben der Frage, ob Stammzellen über die Keimblattgrenzen hinweg differenzierbar sind, nimmt die Frage, ob Stammzellen allein schon durch den Kontakt mit Biomaterialien differenzieren, zunehmenden Raum ein. Jede praktische Anwendung von Stammzellen im Verbund mit einer festen Unterlage (*scaffold*) hängt entscheidend vom Beitrag des *scaffolds* zur Zelldifferenzierung ab. Insbesondere die Makrophagendifferenzierung aus Vorläuferzellen sowie deren anschließende Aktivierung sind Gegenstand unserer Untersuchungen.

Züchtung von dreidimensionalem Weichgewebe (M. Wöltje)

In diesem Forschungs- und Entwicklungsvorhaben wird untersucht, auf welche Weise dreidimensionale Weichgewebe gezüchtet werden können, die mit einem eigenen Gefäßnetz versehen sind. Bislang können zellbesiedelte Gewebe nur in einer sehr begrenzten Dicke gezüchtet werden, da ansonsten die Zellen durch Mangelversorgung absterben. Größere Weichgewebe werden insbesondere in der Plastischen und Wiederherstellenden Chirurgie benötigt. Ein Beispiel für eine spätere klinische Anwendung ist ein mit körpereigenen Zellen gezüchtetes biologisches Brustimplantat, das nach einer Brusttumorentfernung zum Einsatz kommen könnte.

2. DRITTMITTEL

2.1 über die Drittmittelstelle des UKA verwaltete Mittel

P 1: Extrazelluläre Kalzifizierungsinhibitoren

Projektleiter: Prof. Dr. Willi Jahnen-Dechent
 Förderer: DFG, JA562-10-1 (SPP 1117)
 Art der Förderung: Projektförderung
 Bewilligungszeitraum: 05/03 – 09/05
 Kooperationen: Ketteler, Floege, Innere II; Merx, Innere I.
 Sind Probanden/ ja
 Patienten einbezogen?

P 2: DFG-Graduiertenkolleg "Biointerface"

Projektleiter: Prof. Dr. Willi Jahnen-Dechent
 Förderer: DFG, GK 1035/1
 Art der Förderung: Projektförderung
 Bewilligungszeitraum: 07/04 – 12/08
 Kooperationen: Möller, TexMC; Universität Bonn
 Sind Probanden/ nein
 Patienten einbezogen?

P 3: The Biological and Cellular Role of Fetuins in Biomineralization

Projektleiter: Prof. Dr. Willi Jahnen-Dechent
 Förderer: DFG, JA 562/10-2, (SPP 1117)
 Art der Förderung: Projektförderung
 Bewilligungszeitraum: 06/05 – 06/07
 Kooperationen: Universität Cambridge
 Sind Probanden/ nein
 Patienten einbezogen?

P 4: Structural and Chemical Role of Fetuin-A in Biomineralization

Projektleiter: Dr. Alexander Heiss
 Förderer: DFG, HE 4596/1-1, (SPP 1117)
 Art der Förderung: Projektförderung
 Bewilligungszeitraum: 06/05 – 06/07
 Kooperationen: FZ Jülich, Universität Bayreuth
 Sind Probanden/ nein
 Patienten einbezogen?

P 5: Vaskularisiertes Biohybrid

Projektleiter: Dr. Michael Wöltje
 Förderer: Matricel GmbH
 Art der Förderung: BMBF-Projektförderung
 Bewilligungszeitraum: 11/05 – 08/08
 Kooperationen: Brook, Neurologie
 Sind Probanden/ nein
 Patienten einbezogen?

P6: Protein-Mineral-Grenzfläche

Projektleiter: Dr. Alexander Heiss
 Förderer: START
 Art der Förderung: Projektförderung
 Bewilligungszeitraum: 05/04 – 05/06
 Kooperationen: Simon, Anorganische Chemie; Mayer, Elektronenmikroskopie
 Sind Probanden/ nein
 Patienten einbezogen?

P 7: HRG-Funktionsanalyse

Projektleiter: Dr. Cora Schäfer
 Förderer: START
 Art der Förderung: Projektförderung
 Bewilligungszeitraum: 07/04 – 06/06
 Kooperationen: Universität Erlangen; Universität Hyogo, Japan; Universität Uppsala, Schweden
 Sind Probanden/ nein
 Patienten einbezogen?

3. PUBLIKATIONEN

3.1 Originalarbeiten, Reviews, Editorials: im Web of Science gelistet

- [1] Jethwaney D, Lepore T, Hassan S, Mello K, Rangarajan R, Jahnen-Dechent W, Wirth D, Sultan AA Fetuin-A, a hepatocyte-specific protein that binds Plasmodium berghei thrombospondin-related adhesive protein: a potential role in infectivity. **Infect Immun.** **2005;73(9): 5883-91** (Impact(2004)=4.033,
- [2] Ketteler M, Brandenburg V, Jahnen-Dechent W, Westenfeld R, Floege J Do not be misguided by guidelines: the calcium x phosphate product can be a Trojan horse. **Nephrol Dial Transplant.** **2005;20(4): 673-7** (Impact(2004)=2.84,
- [3] Kundranda MN, Henderson M, Carter KJ, Gorden L, Binhazim A, Ray S, Baptiste T, Shokrani M, Leite-Browning ML, Jahnen-Dechent W, Matrisian LM, Ochieng J The serum glycoprotein fetuin-A promotes Lewis lung carcinoma tumorigenesis via adhesive-dependent and adhesive-independent mechanisms. **Cancer Res.** **2005;65(2): 499-506** (Impact(2004)=7.69
- [4] Merx MW, Schäfer C, Westenfeld R, Brandenburg V, Hidajat S, Weber C, Ketteler M, Jahnen-Dechent W Myocardial stiffness, cardiac remodeling, and diastolic dysfunction in calcification-prone fetuin-A-deficient mice. **J Am Soc Nephrol.** **2005;16(11): 3357-64** (Impact(2004)=6.644
- [5] Moe SM, Reslerova M, Ketteler M, O'Neill K, Duan D, Koczman J, Westenfeld R, Jahnen-Dechent W, Chen NX Role of calcification inhibitors in the pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease (CKD). **Kidney Int.** **2005;67(6): 2295-304** (Impact(2004)=4.79

- [6] Reynolds JL, Skepper JN, McNair R, Kasama T, Gupta K, Weissberg PL, Jahnen-Dechent W, Shanahan CM Multifunctional roles for serum protein fetuin-A in inhibition of human vascular smooth muscle cell calcification. **J Am Soc Nephrol.** **2005;16(10): 2920-30** (Impact(2004)=6.644)
- [7] Tsuchida-Straeten N, Ensslen S, Schäfer C, Wöltje M, Denecke B, Moser M, Gräber S, Wakabayashi S, Koide T, Jahnen-Dechent W Enhanced blood coagulation and fibrinolysis in mice lacking histidine-rich glycoprotein (HRG). **J Thromb Haemost.** **2005;3(5): 865-72** (Impact(2004)=4.831,
- [8] von Walter M, Rüter M, Ragoss C, Steffens GCM, Hollander DA, Paar O, Maier HR, Jahnen-Dechent W, Bosserhoff AK, Erli HJ In vitro behavior of a porous TiO₂/perlite composite and its surface modification with fibronectin. **Biomaterials.** **2005;26(16): 2813-26** (Impact(2004)=3.799,

3.2 Originalarbeiten, Reviews, Editorials: NICHT im Web of Science gelistet

- [1] **Denecke B**, Wiesemann U, Salber J, Klee D, Gries T, **Jahnen-Dechent W**, **Wöltje M**. Textile scaffolds for human mesenchymal stem cells. *Biomedizinische Technik/Biomedical Engineering* 2005; 50: 1583-1584. IF 0.830.
- [2] **Smeets R**, Bozkurt A, Sri Harwoko M, Wiesemann U, Apel C, Budillon F, Gries T, Riediger D, **Wöltje M**. Textile Gewirke als Zellträgerstrukturen im Tissue Engineering. *Kettengewirk*, 3, 27-29, 2005
- [3] **Smeets R**, Gerressen M, Riediger D, **Wöltje M**, Gülden N, Fischer J, Wiesemann U, Gries T. Einsatz von textilen Vliesen und Gewirken als Scaffolds zur Knorpel-Rekonstruktion. *Technische Textilien* 48 (2005), 281-283
- [4] **Smeets R**, Wiesemann U, Bozkurt A, Gerressen M, Riediger D, Sri Harwoko M, Gries T, **Wöltje M**. Textiler Verbundwerkstoff als dreidimensionale Trägermatrix zur Knochenrekonstruktion in der Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie. *Biomaterialien*, 6 (2), 79-84; 2005

3.3 Diplomarbeiten, Dissertationen, Habil.-schriften Dissertationen (Betreuer):

- [1] Szesny, Caroline. Analyse der Differenzierung von Makrophagen aus embryonalen Stammzellen im Mausmodell. RWTH Aachen November/2005.
- [2] Tsuchida-Straeten, Nobuko. Cloning and targeted deletion of the mouse histidine-rich glycoprotein gene and functional characterization of HRG in mice. RWTH Aachen November/2005.

4. SONSTIGES

4.1 Gutachtertätigkeit für Organisationen

Prof. Dr. Willi Jahnen-Dechent

- EU FP6
- Deutsche Forschungsgemeinschaft

4.2 Gutachtertätigkeit für Zeitschriften

Prof. Dr. Willi Jahnen-Dechent

- Acta Biomaterialia
- Atherosclerosis Thrombosis Vascular Biology
- Biochemical and Biophysical Archive
- Biochemical Journal
- Biochimie
- Biological Chemistry
- Circulation Research
- European Journal of Biochemistry
- FEBS Letters
- Hormone and Metabolism Research
- Journal of Biological Chemistry
- Journal of Bone and Mineral Research
- Journal of Cellular Physiology
- Journal of Clinical Investigation

Dr. Vincent Brandenburg

- Nephrol Dial Transplant
- Am Journal Kid Dis
- Am J Transplant

4.3 Ausrichtung von Konferenzen und Tagungen

IZKF BIOMAT/bwA/AKM und LifeTec Aachen Jülich e.V./ FORUM LIFE SCIENCES

- XVIIIth Aachen Colloquium on Biomaterials/2nd Bio-River Congress, Aachen Universitätsklinikum, 15. – 16. März 2005

5. METHODEN

- Zellkultur, pro- und eukaryontisch, Stammzellkultur,
- Molekularbiologie, alle Standard-Techniken
- DNA-, RNA- Protein-Analytik, DNA-Array Analyse
- Expression und Reinigung rekombinanter Proteine
- Antikörpererzeugung und Analyse, polyklonal und monoklonal
- Transgene und *knockout* Mäuse
- Histologie, Mikroskopie
- Durchfluss-Zytometrie